



## Plantas Medicinales en el tratamiento del Dolor y su interacción con Analgésicos

Juan Ramón Zapata Morales<sup>1\*</sup>, Angel Josabad Alonso Castro<sup>1</sup>, Alan Joel Ruiz Padilla<sup>1</sup>, Cesar Rogelio Solorio Alvarado<sup>2</sup> y Marco Antonio Ramírez Morales<sup>1</sup>.

1. División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Farmacia, Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N. Guanajuato, Gto. 36050. México
2. División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N. Guanajuato, Gto. 36050. México

\*e-mail: [juan.zapata@ugto.mx](mailto:juan.zapata@ugto.mx)

### Resumen

El dolor es un signo de enfermedad y el motivo por el cual con frecuencia se asiste a consulta médica; la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce el dolor como un importante problema de salud pública mundial. Para el tratamiento del dolor existen en la actualidad dos importantes grupos de fármacos, los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los opioides, de manera individual o en combinación, sin embargo el uso indiscriminado de estos fármacos se asocia a eventos adversos, por lo cual es importante la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos, promoviendo el uso de combinaciones de fármacos con diferente mecanismo de acción para disminuir las dosis individuales y reducir así los efectos adversos. De tal modo que el estudio de las interacciones entre fármacos resulta de gran importancia, principalmente para aquellos principios activos poco estudiados. En el caso del dolor actualmente además de las combinaciones de AINEs- opioides ya conocidas, es importante investigar sobre el uso de extractos de plantas o moléculas extraídas de plantas medicinales y sus posibles interacciones que se pudieran dar en combinación con fármacos para el tratamiento del dolor.

**Palabras clave:** dolor, AINEs, Opioides, Interacción farmacológica, plantas medicinales.

### Abstract

Pain is a sign of illness and the reason for frequent medical consultation. The World Health Organization (WHO) recognizes pain as an important global public health problem, for the



treatment of pain there are currently two important groups of drugs, non-steroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs) and opioids. However, the indiscriminate use of these drugs is associated with adverse events, which is why it is important to search for new pharmacological treatments, promoting the use of drug combinations with different mechanisms of action to reduce individual doses and thus reduce adverse effects. In such a way that the study of drug interactions is of great importance, mainly for those little-known active principles, in the case of pain currently in addition to the already known combinations of NSAIDs-opioids, it is important to approach the use of plant extracts or molecules extracted from medicinal plants and their possible interactions that could occur in combination with drugs for the treatment of pain.

**Keywords:** Pain, NSAIDs, Opioids, Drug interaction, medicinal plants

## **Introducción**

### **Dolor**

El dolor es una experiencia subjetiva y compleja de naturaleza dual, definida por la Asociación Mundial para el Estudio del Dolor (IASP) como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial (IASP, 1994). Su función biológica es fungir como un sistema de alarma apremiante, señalar que el organismo que lo padece corre peligro. La señal puede ser detonada en respuesta a estímulos nocivos (noxas) de distinta naturaleza, tales como calor, frío, estímulos mecánicos fuertes, cambios de pH y aplicación de compuestos químicos irritantes. Pese a su loable función inicial existen ocasiones en las que el dolor, lejos de ser útil, resulta abrumador convirtiéndose ya no en un síntoma de alguna enfermedad o peligro, sino en la enfermedad misma, imponiendo al organismo que lo padece la imperante necesidad de buscar maneras para reducirlo o desaparecerlo.

Dada su cualidad de experiencia sensorial y emocional el dolor no sólo se relaciona con el estímulo que le diera origen y su magnitud, sino que el individuo aquejado influye directamente en el grado de la molestia experimentado, su estado emocional y psicológico, la memoria de experiencias dolorosas pasadas, la educación y la actitud afectan también la forma en la que se tolera el dolor.

El saber cómo tratar el dolor da una mejor calidad de vida, sin embargo, un manejo inadecuado del dolor tiene severas repercusiones físicas, psicoafectivas y socioeconómicas. Las principales causas que generan las repercusiones son, la

utilización de una terapia poco eficaz atribuible a un conocimiento deficiente sobre el manejo del dolor, a una evaluación insuficiente de la intensidad de este, temor a que el paciente desarrolle adicción a ciertos fármacos como los opioides, así como a la preocupación por los efectos secundarios del tratamiento que se eligió

### **Clasificación del Dolor**

El dolor cuenta con diversas formas de clasificación atendiendo a su duración, patogenia, localización, curso e intensidad descritas a continuación brevemente (del Arco, 2015).

#### **Duración**

- Dolor agudo. Asociado a daño tisular, suele desaparecer a la par de este. Suele estar claramente localizado y su intensidad se relaciona con el estímulo que lo produce. Puede ser leve y durar un instante (por ejemplo, un piquete) o prolongarse por semanas o meses (fracturas, quemaduras).
- Dolor crónico. Aquel que persiste aún después de que la herida que lo produjo ha desaparecido, generalmente después de seis meses o más. El dolor crónico puede no reconocer la causa del dolor y no tiene función protectora.

#### **Origen**

- Dolor nociceptivo. Es el causado por la activación de los receptores del dolor (nociceptores) en respuesta a un estímulo. Suele tener relación directa con la

intensidad y gravedad de la agresión.

- Dolor neuropático. Originado por un estímulo directo del sistema nervioso central (SNC) o una lesión de los nervios periféricos.
- Dolor psicógeno. No se debe a una estimulación nociceptiva ni a una alteración neuronal, sino que tiene una causa psíquica (depresión, hipocondría).

### Localización

- Dolor somático. Aquel que es provocado por estimulación de nociceptores en la piel, el sistema músculo esquelético o vascular.
- Dolor visceral. Dolor nociceptivo debido a lesiones o disfunciones de los órganos internos. Es profundo, continuo y mal localizado.

### Según su curso

- Continuo: es aquel que persiste a lo largo del día y no desaparece.
- Irruptivo: aquel donde se presenta exacerbación transitoria del dolor.

### Según su intensidad

- Leve: no interfiere en las actividades habituales.
- Moderado: interfiere en las actividades habituales.
- Severo: interfiere incluso en el descanso del individuo.

### Anatomía y Fisiología del Dolor

El término nocicepción se relaciona con el reconocimiento de las señales del sistema nervioso ante un estímulo que originan una respuesta sensorial, y que provee

información relativa de algún daño en los tejidos. Los estímulos causantes del dolor se denominan “noxa”, éstos son detectados por receptores sensoriales específicos llamados “nociceptores” (Zegarra Piérola, 2007).

Los nociceptores como se mencionó responden ante la existencia de lesiones tisulares y se identifican dos tipos, fibras C y fibras A, delta los cuales responden selectivamente a estímulos; aquellos que responden a estímulos térmicos, mecánicos y transmiten con rapidez la señal a través de fibras mielinizadas (Ad) y aquellos que están conectados a las fibras amielínicas C, de conducción lenta, éstas responden a la presión, temperatura y otro tipo de estímulos (del Arco, 2015). En la tabla 1 se describen las propiedades de cada una de las fibras anteriormente mencionadas.

**Tabla 1.** Características de las fibras aferentes primarias (Steeds E., 2009).

Tipo de fibra	Finamente mielinizadas (Aδ)	No mielinizadas C
Díámetro de la fibra	2-5 µm	< 2 µm
Velocidad de conducción	5 – 15 m s <sup>-1</sup>	0.5 – 2 m s <sup>-1</sup>
Distribución	Superficie del cuerpo, músculos, articulaciones	La mayoría de los tejidos.
Sensación de dolor	Rápido, pinchando, bien localizado	Lento, difuso, sordo, doloroso

### Tratamiento Farmacológico del Dolor

Para tratar el dolor, farmacológicamente se dispone de numerosos grupos de fármacos con propiedades analgésicas y que pueden ser administrados eventualmente como terapéutica coadyuvante o en determinados dolores específicos, la base del tratamiento farmacológico del dolor, la constituyen dos grandes grupos de fármacos:

## **1.-Fármacos antiinflamatorios no - steroides (AINEs).**

Estos fármacos son, en grado variable, según los distintos compuestos, analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos. Se denominan también analgésicos menores (Fernández, 1996). Los AINEs, son un grupo de fármacos de los más prescritos a nivel mundial para el control del dolor de leve a moderado, su uso está muy extendido, incluso como automedicación, dado que se consiguen sin receta médica. Se emplean por sus acciones analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y algunos de ellos se utilizan como antiagregantes plaquetarios (Taneja, 2016). Actúan inhibiendo a las enzimas llamadas ciclooxigenasas, las cuales son cruciales en la producción de prostaglandinas, sustancias mediadoras del dolor (Batlouni, 2009).

## **2.- Fármacos opiáceos, llamados también analgésicos mayores.**

Los analgésicos opiáceos son compuestos derivados del opio, cuyo paradigma es la morfina. Su uso se originó hace más de 1000 años, y la morfina se sintetizó hace casi 200 años (Raffa, 2001). Son los analgésicos más potentes con los que se cuenta actualmente, sin embargo, la principal limitación de estos fármacos es el riesgo de adicción, por lo que suelen reservarse para tratamientos de corta duración en dolores muy agudos o para aliviar dolor en pacientes terminales, recomendándose seguir escrupulosamente las guías de práctica clínica (Divins, 2012). Su acción analgésica se produce debido a una interacción con los receptores opiáceos de las neuronas del sistema nervioso central, al unirse a esos receptores reducen las señales del dolor que llegan al cerebro, tanto por una acción central como periférica ya que atenúan la transducción y

transmisión de la señal dolorosa reduciendo el dolor. Los tres tipos principales de receptores de opiáceos ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) y sus subtipos se encuentran en todo el cuerpo, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Cada uno tiene una función específica, el receptor  $\mu$ , comprende tres subtipos ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ , y  $\mu_3$ ), y propicia la apertura de los canales de potasio, es responsable de diversos efectos adversos asociados al uso de opiáceos, además de ser el principal sitio de acción de los analgésicos opiáceos más utilizados. Los efectos secundarios más comunes ante una terapia con opiáceos son estreñimiento, náuseas, vómitos, sedación, picazón y depresión respiratoria (Herrera-Huerta, 2013).

## **Analgesia balanceada y nuevas alternativas para el tratamiento del dolor**

La combinación de dos fármacos analgésicos, con mecanismo de acción distinto, tiene el potencial de superar la tolerabilidad, la eficacia y las limitaciones de tiempo de inicio de los fármacos que integran la combinación y, en ciertos casos, aumentar sinérgicamente su efecto analgésico. Combinar analgésicos con diferentes tipos de acción puede resultar en la reducción de las dosis de los componentes, provocando un decremento en los efectos adversos, con un posible aumento en el efecto. Además, es importante mencionar la facilidad al prescribir dos medicamentos en uno. Se ha demostrado que una combinación puede incluir más duración del efecto, en comparación con el efecto del fármaco administrado individualmente, sin incrementar los efectos adversos (Raffa, 2001).

El uso de una combinación de dos fármacos con efectos similares es común en la práctica médica. Algunos ejemplos

incluyen, analgésicos, combinaciones de quimioterapia, hipoglucemiantes, antihipertensivos, antieméticos, etc. El principal propósito por el cual se usa la combinación de fármacos es tratar la situación con fármacos que poseen diferentes mecanismos de acción. El primer paso en la investigación de una combinación de fármacos es la obtención de información relacionada con la acción de cada fármaco de manera individual. Esta información está dada por la relación dosis-efecto de cada fármaco. Un componente principal en la relación dosis-efecto consiste en asumir que una dosis cero, producirá un efecto cero, mientras que una dosis más elevada traerá consigo un efecto mayor (Beaver, 1984).

### **Plantas Medicinales como alternativa para el tratamiento del Dolor**

Los principios activos provenientes de las plantas medicinales pueden obtenerse de especies silvestres o cultivadas. Los principios activos ya sean alcaloides, heterósidos, flavonoides, etc. son aquellas sustancias, que ejercen una acción beneficiosa o perjudicial sobre el organismo. Su utilidad fundamental es servir como medicamento, o como base para su elaboración. De sus aplicaciones terapéuticas, se ocupa la fitoterapia y de sus características y registro para ser considerada como “planta medicinal” la Farmacopea (Cases, 2007).

Actualmente el uso de las plantas cultivadas da más beneficio que la utilización de las plantas silvestres, ya que se permite el control en todo el proceso de cuidado de las plantas desde su cultivo. Para la obtención del principio activo de la planta se pueden utilizar diversos métodos mecánicos (como ejercer presión sobre la planta) o químicos (como una extracción usando disolventes), la elección del

método va a depender de la naturaleza de la planta. Una vez obtenido el principio activo se realizan estudios farmacológicos para poder observar su actividad en el organismo, como el caso de la codeína en la cual se descubrió su efecto antitusivo, pero también se ha reportado que tiene efecto sedante y antidiarreico (Kuklinski, 2000).

Debido a los efectos secundarios significativos que pueden existir en el uso de los AINEs, existe un mayor interés en los compuestos naturales, como remedios herbales que se han usado para reducir el dolor y la inflamación. Los medicamentos a base de hierbas son cada vez más populares debido a sus relativamente pocos efectos secundarios. Sin embargo, existen problemas asociados con el uso de algunas plantas, en donde su uso requiere conocimiento de su acción biológica, estudios clínicos y posibles interacciones con otros medicamentos que suelen ser recetados o de venta libre como es el caso de los AINEs (Maroon, 2010).

El uso de las plantas medicinales ha formado parte de nuestra historia y costumbres. Las cualidades especiales de las plantas como remedio para combatir todo tipo de enfermedades se remontan a tiempos prehistóricos. En donde actualmente, en el sector médico y herbolario se encuentran las industrias farmacéuticas y de fitoterapia, que utilizan las plantas secas y/o sus extractos o los principios activos aislados para la fabricación de medicamentos. Alemania y Francia destacan como los principales consumidores de materia prima para la elaboración de fármacos derivados de los principios activos de las plantas (Juárez-Rosete, 2013).

En nuestro país se tiene una gran herencia cultural en el uso de hierbas medicinales para tratar diferentes padecimientos, la cual se inició varios siglos antes de la

conquista. Se han identificado hasta 5,000 especies que tienen aplicaciones curativas, las cuales son comúnmente utilizadas por más de 60 grupos étnicos. Muchos de los usos de estas plantas están restringidos por las autoridades de salud, ya que no se tienen estudios científicos suficientes para el uso de estas, sin embargo, en regiones marginadas forman parte de la tradición y cultura popular. Esto es debido a la actividad biológica que presentan estas plantas medicinales, se han utilizado como medicina tradicional, y actualmente los principios activos se aprovechan para elaborar medicamentos, colorantes, conservadores, cosméticos y nutraceuticos, entre otros (Juárez-Rosete, 2013). En lo referente a la recolección de plantas medicinales se ha documentado que más del 85 % de las especies que se comercializan en los mercados locales y tiendas naturistas provienen de la recolección silvestre, la cual no cuenta con programas de manejo y carecen de control por parte de la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Esta situación en algunos casos ha generado reacciones adversas cuando son administradas por personas sin experiencia en medicina tradicional, aunado a que los nombres de las plantas varían considerablemente en cada región, lo que causa confusión al identificar especies. Por lo que es necesario realizar estudios científicos en el uso de estas plantas (Juárez-Rosete, 2013). Existen diversas moléculas activas extraídas de plantas, como la que fue extraída de la planta denominada barbasco (*Dioscoreacomposita* y *Dioscorea mexicana*), de esta planta se extrajo una molécula llamada diosgenina, la cual es muy utilizada para la fabricación de anticonceptivos y corticoesteroides. Otro ejemplo, es el toloache (*Datura stramonium*) una planta considerada

altamente tóxica, pero de ella se puede aislar un alcaloide como la hiosciamina que sirve como analgésico y antiinflamatorio en el tratamiento de cólicos (Juárez-Rosete, 2013). Para uso analgésico, la “salvia negra” (*Salvia mellifera*) la cual contiene rosmanol y ácido carnósico, estos dos son analgésicos y antiinflamatorios. Rosmanol es ligeramente soluble en agua, mientras que el ácido carnósico es parcialmente soluble en agua. Otra planta usada de la misma forma es la *Datura wrightii*, esta planta funciona debido a que contiene alcaloides solubles en agua que son la hiosciamina y escopolamina que son capaces de inhibir el dolor (James, 2015). Otro tratamiento para el alivio de dolor es la capsaicina tópica, esta se presenta como alternativa en el tratamiento del dolor neuropático. La capsaicina es una sustancia alcaloide presente en los pimientos *decapsicum annum*. Se ha aislado como polvo blanco, insoluble en agua y muy soluble en alcohol, éter y cloroformo. La forma de presentación comercial contiene un 0.075% de capsaicina. Produce desensibilización de los estímulos térmicos, químicos y mecánicos cuando se aplica de forma tópica. La capsaicina tiene una acción selectiva sobre las fibras de tipo C no mielinizadas y débilmente sobre las fibras sensitivas A-delta mielinizadas, su acción inhibe la síntesis de varias sustancias involucradas en la percepción del dolor (Vidal, 2004).

Entre las plantas que se le han descrito sus propiedades analgésicas, se encuentra la *Justicia spicigera*, conocida comúnmente como “muitle” o “muicle”, es una planta que ha sido utilizada en México desde la época prehispánica con diferentes usos medicinales, dentro de los reportes sobre su uso, se ha utilizado como alternativa para el tratamiento del dolor, heridas superficiales o lesiones, fiebre e

inflamación (Juarez-Vazquez, 2013; Márquez-Alonso, 1999). La planta, además es valiosa como pigmento natural, gracias al color violeta-rojizo de su infusión en diversos disolventes (Jiménez, 2009; Marquez, 2012).

La planta es nativa de México lo que la hace popular en la medicina tradicional de la región; sin embargo, su presencia se extiende hasta Centroamérica, inclusive se ha reportado en algunos lugares de Estados Unidos. Ésta puede ser encontrada en Belice, El Salvador, Honduras, Costa Rica y Nicaragua. En México, se encuentra distribuida en los estados de Chiapas, Nayarit, San Luis Potosí, México, Puebla, Morelos, Tlaxcala, Yucatán e Hidalgo. La planta crece bien en diferentes ecosistemas y climas desde los más áridos a los más frescos (Baqueiro-Peña, 2014; Hersch-Martínez, 1997).

Se han descrito y estudiado diversos usos terapéuticos de la planta, principalmente para combatir la disentería, lo que incluye actividad antimicrobiana, parasitaria y motilidad intestinal. El tratamiento a base de la infusión de la planta ha sido aplicado para el tratamiento de infecciones de la piel y el hígado (Gomez-Verjan, 2012).

Recientemente se reportó la actividad analgésica a diferentes dosis (50 a 200 mg/kg) del extracto etanólico de *Justicia spicigera* en diferentes modelos de inducción de dolor como lo son formalina, ácido acético, hot plate y Tail flic (Zapata-Morales, 2016)

Otra planta de la que se tienen reportes de efecto analgésico es de *Bidens odorata*, también conocida popularmente como aceitilla, acahual, mosote blanco o mozoquelite, es una planta originaria de México y Guatemala. En México, se encuentra en el área del Valle de México y Guanajuato. Es una planta que puede presentar una altura desde los 10 cm hasta

los 80 cm; es una planta anual, erecta, herbácea. Tiene un tallo cuadrangular y ramificado de color púrpura; sus hojas tienen pecíolos de hasta 10 cm de largo, limbo partido en 3 o 5 foliolos, hasta de 15 cm de largo y 11 de ancho, con flores agrupadas en cabezuelas en las porciones terminales de las ramas (Calderón, 2001). *Bidens odorata* durante muchos años ha sido usada tradicionalmente para el tratamiento de varias dolencias y males, especialmente desórdenes del aparato digestivo, tales como diarrea, vómito, dolor e infección estomacal; estos usos se le dan especialmente en Veracruz (Fotso, 2013). En otras regiones del país, sus hojas administradas vía oral han sido reportadas con diferentes efectos, por ejemplo, contra la ictericia, como antipirético y tranquilizante (Calderón, 2001). Científicamente se comprobó su propiedad analgésica en modelos de dolor como formalina y ácido acético a dosis de 50 a 200 mg/kg de un extracto etanólico de *Bidens odorata*, encontrando la participación de los canales de potasio dependientes de TPA en el mecanismo de acción de *Bidens odorata* (zapata-Morales, 2017).

En lo que respecta a un arbusto que se le ha estudiado sus efectos farmacológicos, tenemos a *Hamelia patens*, comúnmente conocida como Bayetilla, trompetilla, coralillo o hierba coral, es un arbusto ampliamente distribuido en áreas tropicales del continente americano. *H. patens* ha demostrado ser antidiarreico (Pérez, 1996), antiinflamatorio (Sosa, 2002), citotóxico (Taylor, 2013) entre otros efectos farmacológicos.

En la medicina tradicional, *H. patens* se utiliza como diurético y para el tratamiento empírico del dolor, inflamación, reumatismo, diabetes, cicatrización de heridas, gastritis, dolor de estómago,



mordeduras de serpiente y escorpión, fiebre y otros malestares (Coe y Anderson, 1999; Leonti, 2001; Andrade-Cetto, 2009; Ahmad, 2012)

Recientemente se demostró que el extracto etanólico *H. patens*, muestra baja toxicidad en pruebas agudas y subagudas. *H. patens* ejerce efectos analgésicos a dosis de 50 a 200 mg/kg, con una actividad similar a la de 100 mg / kg a la de naproxeno en modelos de inducción de dolor inducido por sustancias químicas (ácido acético y formalina), por lo que, esta planta podría ser una buena fuente de agentes analgésicos debido a su buena actividad y baja toxicidad (Alonso-Castro, 2015).

Por último, tenemos a *Costus pulverulentus*, que pertenece al género *Costus* y comprende aproximadamente 70 especies. Las especies americanas del género *Costus* son más abundantes en las regiones de fuertes lluvias, alta humedad y temperatura. Entre esta especie, *Costus pulverulentus*, comúnmente conocida como caña de jabalí, caña agría o jengibre en espiral, es una planta que se distribuye a partir de México, Centroamérica, el Caribe y a lo largo de la costa oeste desde Sudamérica. Esta planta se encuentra desde el nivel del mar hasta los 540 m de altitud. En la medicina tradicional, *C. pulverulentus* se utiliza para tratamiento empírico de inflamación, dolor, fiebre, dolor de estómago, úlceras gástricas, problemas renales, cáncer, diabetes y gonorrea (Grande-calle, 2015; Zavala-Ocampo, 2013). Empíricamente se ha utilizado para el tratamiento del cáncer, inflamación y dolor. Estudios recientes demuestran que el extracto etanólico *C. pulverulents* ejerce efectos citotóxicos moderados en humanos. células cancerosas, efectos antiinflamatorios y analgésicos moderados en los modelos de ácido acético, formalina, hot plate y tail

flick a dosis de 50 a 200 mg/kg (Alonso-Castro, 2016).

A futuro se espera que se evalué el efecto analgésico de los componentes principales de *Justicia spicigera*, *Bidens odorata*, *H. patens* y *Costus pulverulentus*.

### **Interacciones entre Plantas y medicamentos para el tratamiento del Dolor**

Como se describió anteriormente, una de las estrategias para el tratamiento del dolor consiste en uso de interacciones de medicamentos con diferente mecanismo de acción, actualmente existen estudios a nivel preclínico donde se evalúa la interacción con extractos o compuestos presentes en las plantas en combinación con AINEs para ofrecer una nueva alternativa para el tratamiento de dolor.

Estudios recientes han demostrado que moléculas naturales como rutina, que pertenece a la familia de los flavonoides, formado por quercetina y rutinosa, y que se encuentra presente en numerosas especies vegetales, obtenido por primera vez a partir de *Ruta graveolens*, comúnmente conocida como ruda [6], presenta efectos tales como analgésico, antiinflamatorio, antiespasmódico, antiparasitario, ansiolítico, y para el tratamiento de enfermedades vasculares como insuficiencia venosa crónica, trombosis, venas varicosas, entre otras (Lappa, 2009). Por lo que se ha estudiado el efecto de la combinación de naproxeno, diclofenaco y ketorolaco en combinación con rutina en un modelo de dolor visceral, encontrando que se produce una sinergia analgésica debido a la posible activación simultánea de dos mecanismos de acción

diferente (Alonso-Castro, 2017; Zapata Morales, 2021).

En lo que respecta a las posibles interacciones entre extractos de plantas y AINEs, estudios recientes demuestran en el modelo de ácido acético, que la combinación del extracto etanólico de *bidens odorata* en combinación con paracetamol y naproxeno presentan una interacción de tipo sinérgica en ambas combinaciones (Alonso Castro, 2019).

### **Conclusiones**

Actualmente existen diferentes tratamientos para el dolor, ya sea en monoterapia o fármacos en combinación con diferente mecanismo de acción. En el área de la farmacología, los riesgos posibles de la interacción de dos o más fármacos son aspectos importantes para evaluar con el fin de evitar complicaciones, sin embargo, algunas de las interacciones farmacológicas pueden ser empleadas en beneficio del paciente, tales interacciones suelen permitir disminuir la variabilidad farmacocinética, reducir dosis y aminorar efectos adversos consiguiéndose así ventajas fármaco-económicas significativas para el paciente, por lo que resulta de gran importancia no solo investigar la actividad analgésica y antiinflamatoria de extractos o moléculas aisladas a partir de plantas, en la actualidad se han encontrado un vasto número de

moléculas nuevas para el tratamiento del dolor, por lo que parece oportuno dirigir el estudio a la combinación de productos naturales con fármacos de venta libre para el tratamiento del dolor y poder encontrar una nueva alternativa que sea menos riesgosa en cuanto a aparición de efectos o reacciones adversas, aunque el panorama parece alentador aún hay mucho que investigar y no solo quedarse en la evaluación a nivel preclínico, actualmente es necesario buscar no solo el efecto, sino también la forma farmacéutica que pudiera ser de mayor utilidad para el paciente a partir de productos naturales y /o en combinación con los tratamientos actuales y que nos permita una nueva opción para tratar el dolor.

## Referencias

**Ahmad, A., Pandurangan, A., Singh, N., and Ananad, P.** (2012). A minireview on chemistry And biology of *Hamelia patens* (Rubiaceae). *Pharmacog. J.*, 4, 1–4.

**Alonso-Castro, A. J., Zapata-Morales, J.R., and Solorio-Alvarado, C.** (2020). Central nervous system evaluation of an ethanol extract of *Bidens odorata* Cav (Asteraceae) leaves, and its antinociceptive interaction with paracetamol and naproxen. *Inflammopharmacol.*, 28, 749–757.

**Alonso-Castro, A.J., Balleza-Ramos, S., Hernández-Morales, A., Zapata-Morales, J. R., González-Chávez, M. M., and Carranza-Álvarez, C.** (2015). Toxicity and antinociceptive effects of *Hamelia patens*, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25(2), 170-176.

**Alonso-Castro, A. J., Rangel-Velázquez, J.E., Isiordia-Espinoza, M.A., Villanueva-Solís, L. E., Aragon-Martínez, O.H., and Zapata-Morales, J. R.** (2017). Synergism between Naproxen and Rutin in a Mouse Model of Visceral Pain. *Drug Dev. Res.*, 78, 184-188.

**Andrade-Cetto, A.** (2009). Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlanchinol, Hidalgo, México. *J. Ethnopharmacol.* 122,163–171.

**Baqueiro-Peña, I, and Guerrero-Beltrán, J. A.** (2014). Uses of *Justicia spicigera* in medicine and as a source of pigments. *Funct. Foods Health Dis.*, 4(9), 401-414.

**Batlouni, M.** (2009). Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. *Soc. Bras. Card.*, 94(4). 538-546.

**Beaver, WT.** (1984). Combination Analgesics. *Am. J. Med.*, 77(3, Part 1), 38-53.

**Calderón, G., and Rzedowski, J.** (2001). *Flora Fanerogámica del Valle de México*. 2° Edición. Editorial Instituto de Ecología & CONABIO. 384.

**Cases, A.** (2007). Las plantas aromáticas y medicinales, descripción de las especies fundamentales, principios activos. *Jornadas técnicas dedicadas a plantar aromáticas y medicinales*. número 11.

**Coe, FG, Anderson, GJ.** (1999). Ethnobotany of the Sumu (Ulwa) of southeastern Nicaragua and comparisons with Miskitu plant lore. *Econ. Bot.*, 53, 363–386.

**Del Arco, J.** (2015). Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. *Farmacia Profesional*.

**Divins, M.** (2012). Analgésicos opiáceos. *Farmacia Profesional*. 26(1), 558.

**Fernández, P.** (1996). Tratamiento farmacológico del dolor. En *Clínicas urológicas de la complutense*. Madrid: Servicio de publicaciones UCM, 207-241.

**Fotso, A.F., Longo, F., Djomeni, P.D.D., Kouam, S.F., Spitteller, M., Dongmo, A.B., and Savineau, J.P.** (2013). Analgesis and antiinflammatory activities of the ethyl acetate of *Bidens pilosa* (Asteraceae). *Inflammopharmacol.*, 22(2), 105-114.

**Gomez-Verjan, J., Reyes-Chilpa., R., and Isabel Aguilar, M.** (2012). Chemistry and Pharmacology of selected Asian and

American species of *Justicia*. Bioactive Phytochemicals: "Perspectives for Modern Medicine" 1a Ed., Cap.14., 457-475

**Granda-Calle, N. G.** (2015). Actividad alexítera de los extractos de *Costus pulverulentus* C. Presl, *Desmodium adscendens* (Sw.) DC, *Begonia glabra* Aubl, sobre el veneno de *Bothrops asper* (Equis). Bachelor thesis, Universidad Politécnica Salesiana sede Quito, Quito, Ecuador.

**Herrera-Huerta E, López-Narvaéz K, Escutia-Gutiérrez R, & Rodríguez Landa J.** 2013. ¿Qué sabe usted acerca de...los Opioides? *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, 44(2), 62-63.

**Hersch-Martínez, P.** (1997). Medicinal plants and regional traders in Mexico: Physiographic differences and conservational challenge. *Econ. Botan.*, 51(2), 107-120.

**International Association for the Study of Pain.** (1994). IASP Terminology. IASP Pain Terms. Seattle, EUA.

**James, A, Xiaogang, W.** (2015). Control of pain with topical plant medicines. *As. Pac. J. Trop. Biom.*, 5, 268-273.

**Jiménez, G., Celerino, R. A., Chaires-Martínez, L., Bermúdez-Torres, K., and Rodríguez-Monroy, M.** (2009). Antioxidant Activity and Content of Phenolic Compounds and Flavonoids from *Justicia spicigera* (Vol. 9).

**Juárez-Rosete, C.R., Aguilar-Castillo, J.A., Juárez-Rosete, M. E., Bugarín-Montoya, R., Juárez-López, P., Cruz-Crespo, E.** (2013). Hierbas aromáticas y medicinales en México: Tradición e Innovación. *Rev. Bio-Cienc.*, 2, 119-129.

**Juarez-Vazquez, M. C., Carranza-Alvarez, C., Alonso-Castro, A. J, Gonzalez-Alcaraz, V. F., Bravo-Acevedo, E., Chamarro-Tinajero, F.J., and Solano, E.** (2013). Ethnobotany of medicinal plants used in Xalpatlahuac, Guerrero, Mexico. *J. Ethnopharmacol.*, 148(2), 521-527.

**Lapa, R.F., Gadotti, M.V., Misaau, C.F., Pizzolatti, G. M., and Márquez, A. M. C.** (2009). Antinociceptive properties of the hydraalcoholic extract and the flavonoid Rutin obtained from *Polygala paniculata* L. in mice. *Bas. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 104, 306-315.

**Leonti, M., Vibrans, H., Sticher, O, and Heinrich, M.** (2001). Ethnopharmacology of the Popoluca, Mexico: an evaluation. *J. Pharm. Pharmacol.* 53, 1653–1669.

**Maroon, J. C., Bost, J. W., and Maroon, A.** (2010). Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surgic. Neur. Int.*, 1, 80.

**Márquez-Alonso, C., and Lara-Ochoa, F.** (1999). Plantas medicinales de México II: composición, usos y actividad biológica. México: Universidad Nacional Autónoma de México.

**Marquez, E., Roman-Guerrero, A., Pérez-Alonso, C., Cruz-Sosa, F., Jimenez, R., and Vernon-Carter, E. J.** (2012). Effect of solvent-temperature extraction conditions on the initial antioxidant activity and total phenolic content of muile extracts and their decay upon storage at different pH (Vol. 11).

**Pérez, G. S., Zavala, S. M. A., Vargas, S.R., Hernández, Z.E., Pérez, G. R. M.** (1996). Antidiarrhoeal activity of *Hamelia patens* methanol extract in rats and mice. *Phyther. Res.* 10, 686–688.

**Raffa, R.** (2001). Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J. Clin. Pharm. Therap.*, 26, 257-264.

**Sosa, S., Balick, M. J., Arvigo, R., Esposito, R. G., Pizza, C., Altinier, G., and Tubaro, A.** (2002). Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. *J. Ethnopharmacol.* 81, 211–215.

**Steeds, C.** (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery.*, 27 (12), 507-511.

**Taneja, A., Della-Pasqua, O., and Danhof, M.** (2017). Challenges in translational drug research in neuropathic and inflammatory pain: the prerequisites for a new paradigm. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 73(10), 1219-1236.

**Taylor, P., Arsenak, M., Abad, M. J., Fernández, A., Milano, B., Gonto, R., Ruiz, M. C., Fraile, S., Taylor, S., Estrada, O., and Michelangeli, F.** (2013). Screening of Venezuelan Medicinal plant extracts for cytostatic and cytotoxic activity against tumor cell lines *Phytother. Res.* 27, 530–539.

**Vidal, M. A., Calderón, E., Román, D., Pérez-Bustamante, F., and Torre, L. M.** (2004). Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dol.*, 11, 306-318.

**Zapata-Morales, J. R., Alonso-Castro, A. J., Domínguez, F., Carranza-Alvarez, C., Castellanos, L. M., Martínez-**

**Medina, R. M., and Perez-Urizar, J.** (2016). Antinociceptive Activity of an Ethanol Extract of *Justicia spicigera*. *Drug. Dev. Res.*, 77(4), 180-186.

**Zapata-Morales, J. R., Alonso-Castro, A.J., Domínguez, F., Carranza-Álvarez, C., Isiordia-Espinoza, M., Hernández-Morales, A., Solorio-Alvarado, C. R.** (2017). The antinociceptive effects of a standardized ethanol extract of the *Bidens odorata* Cav (Asteraceae) leaves are mediated by ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *J Ethnopharmacol.* 207, 30-33.

**Zapata-Morales, J. R., Alonso-Castro, A. J., Muñoz-Martínez, G.H., Martínez-Rodríguez M. M., Nambo-Arcos, M. E., Brennan-Bourdon, L. M., Aragón-Martínez, O. H., and Martínez-Morales, J. F.** (2021). In vitro and in vivo synergistic interactions between the flavonoid rutin with paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Med. Res.*, *in press.* <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.007>

**Zavala-Ocampo, L. M., Vargas-Solís, R.C., Chimal-Hernández, A., Ramírez-Moreno, M. E., and Gómez-Hernández, J. A.** (2013). Estudio etnobotánico de plantas medicinales utilizadas en la región de Catemaco, Veracruz, México. *Revista Digital del Departamento El Hombre y su Ambiente. Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco, México.* 2, 17–31.

**Zegarra Piérola, J.** 2007. Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Med. Per.*, 24(2), 35-38.